

## **ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ КАНАЛОПАТИИ ПРИ СТРЕССЕ И ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

**Солодков А.П.<sup>1</sup>, Шебеко В.И.<sup>2</sup>, Лазуко С.С.<sup>2</sup>,  
Майорова С.С.<sup>2</sup>, Василенок Т.В.<sup>2</sup>**

*УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»<sup>1</sup>,  
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»<sup>2</sup>, Беларусь*

Одной из основных причин нарушения сосудистого тонуса при сахарном диабете является дисфункция эндотелия. К дополнительным факторам, приводящим к ускоренному развитию эндотелиальной дисфункции, и как следствие, к патологии сердечно-сосудистой системы у больных с сахарным диабетом, отнесены: гипергликемия, окислительный и нитрозилирующий стресс, микроальбуминурия, нарушение коагуляции и снижение фибринолитической активности крови.

Стресс сопровождается активацией симпатoadреналовой системы. Это приводит к увеличению уровня катехоламинов, которые оказывают выраженное воздействие на глюконеогенез, приводят к гиперинсулинемии, дисфункции эндотелиоцитов (гиперпродукции монооксида азота), усилению свободнорадикального окисления и снижению антиоксидантной активности клеток. В результате длительных стрессорных воздействий повреждаются мембранные системы транспорта ионов (Na, K-АТФ-азы и Ca<sup>2+</sup>-АТФ-аза плазматической мембраны, а также Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы саркоплазматического ретикулума и др.).

В связи со сходством патогенетических механизмов нарушения сосудистого тонуса при стрессе и гипергликемии можно предположить, что при этих состояниях наблюдаются и однотипные изменения функциональной активности калиевых каналов, располагающихся в мембране эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

**Материал и методы обсуждения.** Кальцийактивируемые и АТФ-чувствительные калиевые каналы эндотелиальных и гладкомышечных клеток

Кальцийактивируемые калиевые каналы большой проводимости (BK<sub>Ca</sub>-каналы) обнаружены в многочисленных клетках, включая гладкомышечные, но отсутствуют в эндотелиоцитах [10]. Напротив, K<sub>ATP</sub>-каналы присутствуют как в гладкомышечных, так и в эндотелиальных клетках [12]. BK<sub>Ca</sub>-калиевые каналы играют важную роль в регуляции тонуса сосудов, и нарушение их функциональной активности приводит к различным патологическим процессам в организме.

Известно, что удаление гена кодирующего  $\beta 1$ -субъединицу кальцийактивируемых калиевых каналов большой проводимости приводит к увеличению сосудистого тонуса и развитию диастолической гипертензии, а также левожелудочковой гипертрофии, диастолической перегрузке, к атаксии, недержанию мочи и эректильной дисфункции [ ].

Сарколеммальные и митохондриальные K<sub>ATP</sub>-каналы играют роль в феномене preconditionирования, адаптации к гипоксии, а также в возникновении антистрессорного эффекта после предварительного введения аденозина. Отсутствие K<sub>ATP</sub>-каналов в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках практически полностью нарушает возникновение структурного следа адаптации в этих структурах. Так физическая нагрузка животных, в кардиомиоцитах которых отсутствовали K<sub>ATP</sub>-каналы, сопровождалась появлением некрозов миокарда, аритмий и внезапной смертью [8].

Блокада ATP-чувствительных калиевых каналов в течение адаптации к коротким стрессорным воздействиям, приводит к нарушению формирования ее защитного эффекта. У адаптированных животных, получавших глибенкламид, иммобилизация сопровождалась теми же изменениями тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, как и у неадаптированных [5].

В тоже время предварительное введение активатора K<sub>ATP</sub>-каналов пинацидила полностью предупреждает появление постстрессорных нарушений тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда. Таким образом, реализация адаптационного эффекта коротких стрессорных воздействий существенным образом зависит от состояния K<sub>ATP</sub>-каналов.

ATP-чувствительные каналы, как один из представителей семейства калиевых каналов сарколеммы приводит к торможению вазоконстрикторной

активности катехоламинов и многочисленных вазоактивных регуляторных молекул, накапливающихся в крови при длительном стрессе. Это происходит благодаря ограничению накопления ионов кальция в гладких миоцитах, что предупреждает развитие вазоконстрикторных реакций, которые могут окончиться сосудистым спазмом. Следовательно,  $K_{ATP}$ -каналы могут рассматриваться как одна из стресс-лимитирующих систем, расположенная в гладкомышечных клетках коронарных сосудах [7].

**Нарушения функциональной активности кальцийактивируемых и АТФ-чувствительных каналов калиевых каналов при стрессе и гипергликемии.** Стресс и стрептозоциновая гипергликемия сопровождаются снижением эффективности действия глибенкламида (блокатор  $K_{ATP}$ -каналов) и тетраэтиламмония (блокатор  $ВК_{Ca}$  -каналов), что является показателем снижения функциональной активности данных представителей калиевых каналов при этих состояниях.

Постстрессорное снижение функциональной активности калиевых каналов может быть связано с нарушением редокс-регуляции функции субъединиц, входящих в их состав. Этому способствует активация перекисного окисления липидов при снижении общей антиоксидантной активности клеток и соотношение восстановленного и окисленного глутатиона в сторону накопления восстановленного глутатиона [1].

Белковые молекулы, образующие субъединицы исследуемых каналов, содержат сульфгидрильные группы, от состояния которых зависит функциональная активность канала. При изменении соотношения GSSG/GSH меняется характер активности целого ряда клеточных ферментов, в том числе и факторов транскрипции (AP-1, NF- $\kappa$ B, HIF-1). В свою очередь, это может приводить к экспрессии генов, ответственных за развитие фенотипической адаптации.

**Результаты и их обсуждение.** При стрессе и гипергликемии одновременно с активацией свободнорадикального окисления наблюдается гиперпродукция монооксида азота благодаря появлению в клетках сердца и коронарных сосудов индуцибельной NO-синтазы. Данный факт находит свое доказательство в том, что блокада синтеза монооксида азота L-NAME (блокатор

преимущественно конституциональную NO-синтазу) лишь ограничивает изменение показателей коронарной ауторегуляции после перенесенного стресса и гипергликемии, но не устраняет снижение функциональной активности  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -каналов.

Напротив, блокада индуцибельной NO-синтазы в группе стрессированных животных и у крыс с гипергликемией полностью устраняет снижение тонуса коронарных сосудов и сократительной активности миокарда, а также восстанавливает функциональную активность калиевых каналов[6].

Постстрессорное и вызываемое гипергликемией угнетение функциональной активности  $\text{K}_{\text{ATP}}$ -каналов и  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -каналов, по-видимому, возникает следствием воздействия на них наряду с активными формами кислорода и активных форм азота, которые образуются в результате гиперпродукции эндотелиального монооксида азота.

Проявлением снижения функциональной активности калиевых каналов является уменьшение чувствительности к фармакологическим и эндогенным активаторам, блокаторам глибенкламиду и тетраэтиламмонии и увеличение чувствительности к коронароконстриктору мепилэргоновину [3, 4]. Последнее создает условия для возникновения явления подобного стенокардии Принцметала [11]. Подобное состояние каналов можно охарактеризовать как постстрессорную каналопатию.

Эксперименты, проводимые на инсулинрезистентных крысах, показали, что в клетках этих животных уменьшен ток калия, плотность каналов на мембране гладких мышц, а также снижена их чувствительность селективным блокаторам. Нарушается также и чувствительность  $\text{BK}_{\text{Ca}}$ -каналов к активатору NS1619. Это позволяет сделать заключение о том, что при стрессе и гипергликемии возникает каналопатия, которая может вносить вклад в патогенез постстрессорной и диабетической вазопатии [9].

**Заключение.** Стресс и гипергликемия приводят к дисфункции эндотелия и развитию каналопатии, которая, увеличивая чувствительность сосудов сердца к коронароконстрикторам и уменьшает ее к активаторам калиевых каналов, тем самым создавая предпосылки возникновения коронарospазма.

## Литература:

1. Влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям на редокс-состояние клеток после иммобилизационного стресса / Майорова С.С., Лазуко С.С., Моисеев Д.В., Поволоцкий Е.А., Аксенов П.А., Федукевич А.Ю., Солодков А.П. // Актуальные вопросы современной медицины и фармации (материалы 61 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых университета, посвященной 75-летию его образования, 23-24 апреля. – Витебск. – 2009. – С.216-219)
2. Лазуко, С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает увеличение чувствительности сосудов сердца к метилэргоновину после 6-ти часовой иммобилизации / С.С. Лазуко, Ю.В. Карпий, А.В. Славецкая // Актуальные вопросы современной медицины и фармации (59-ая итоговая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых). – Витебск, 2007. – С. 180-182.
3. Лазуко, С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает постстрессорное нарушение чувствительности коронарных сосудов к активаторам КАТФ-каналов / С.С. Лазуко, А.П. Солодков // «Вестник Витебского государственного медицинского университета». – 2007. – Т.6, № 2. – С. 29-38.
4. Лазуко, С.С. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждает увеличение чувствительности сосудов сердца к метилэргоновину после 6-ти часовой иммобилизации / С.С. Лазуко, Ю.В. Карпий, А.В. Славецкая // Актуальные вопросы современной медицины и фармации (59-ая итоговая научно-практическая конференция студентов и молодых ученых). – Витебск, 2007. – С. 180-182.
5. Лазуко, С.С. Возможность профилактики стрессорных изменений коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда зависит от состояния функциональной активности КАТФ-каналов / С.С. Лазуко // «Вестник Витебского государственного медицинского университета». – 2007. – Т.6, №3. – С.20-26.
6. Солодков А.П. Коронарное кровообращение и стресс. Витебск, 2003.
7. Солодков А.П., АТФ-чувствительные калиевые каналы – стресс-лимитирующая система сердца / А.П. Солодков, С.С. Лазуко // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования (труды V международной научно-практической конференции, 22-23 мая. - Витебск. - 2008. - С.34-38).
8. ATP-Sensitive K- Channel knockout compromises the metabolic benefit of exercise training, resulting in cardiac deficits / G. C. Kane [et al.] // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – Suppl. 3. – S169–S175.
9. Effects of the BK<sub>Ca</sub> channel activator, NS1619, on rat cerebral artery smooth muscle / M. Holland [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1996. – Vol. 117. – P. 119–129.

10. Ledoux J., Matthias E., Werner, Brayden J. E., Nelson M.T. Calcium-Activated Potassium Channels and the Regulation of Vascular Tone. *Am. J. Physiol.* 21: 69–79. 2006.
11. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir 6.1 / Takashi Miki [et al.] // *Nature medicine.* – 2002. – Vol. 8, N 7. – P. 446–472.
12. Yokoshiki, Hisashi, Masanori Sunagawa, Takashi Seki, and Nicholas Sperelakis. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol.* 274 : C25–C37- 1998.

## **НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОЦЕНКИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

**Титовец Э.П., Пархач Л.П.**

*ГУ «Республиканский научно- практический центр неврологии  
и нейрохирургии», г. Минск, Беларусь*

Эндотелий кровеносных сосудов является регулирующим звеном транспортных процессов, осуществляемых между тканью и кровью. Согласно современным представлениям эндотелию отводится важная функция в кислородном обмене и оксигенации тканей.

Конкретным молекулярным звеном переноса кислорода через цитоплазматическую мембрану эндотелиальной клетки является аквапорин AQP1[1].

Этот канал представляет собой интегральный белок, который пронизывает цитоплазматическую мембрану эндотелия и обеспечивает трансмуральный перенос воды, углекислого газа и кислорода [1-3].

Учитывая важную роль этого канала в газообмене и водном метаболизме тканей, усилия исследователей направлены на разработку способов оценки активности этого канала и ее регуляции.

Актуальность этого направления исследований определяется тем фактом, что в кровяное русло вводят □азнообразные фармакологические препараты. Вместе с тем на сегодня отсутствует информация об их действии на активность AQP1. Водный канал AQP1, идентичный каналу эндотелиальной мембраны,